

Maria Podolak-Dawidziak¹, Marek Wojtukiewicz², Krzysztof Krzemieniecki³, Kazimierz Drosik⁴, Marek Pawlicki³, Beata Utracka-Hutka⁵, Maciej Krzakowski⁶

¹Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Akademii Medycznej we Wrocławiu

²Zakład Onkologii Akademii Medycznej w Białymstoku

³Klinika Chemioterapii Centrum Onkologii, Instytut w Krakowie

⁴Oddział Chemioterapii Wojewódzkiego Ośrodka Onkologii w Opolu

⁵Klinika Chemioterapii Centrum Onkologii, Instytut w Gliwicach

⁶Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Centrum Onkologii, Instytut w Warszawie

Aktualne wytyczne dotyczące stosowania cząsteczek pobudzających erytropoezę i hematopoetycznych czynników wzrostu w przebiegu chemioterapii dorosłych chorych na złośliwe nowotwory

Erythropoiesis stimulating factors and hematopoietic growth factors in adult cancer patient receiving chemotherapy — update of recommendations

Warszawa, 2005 rok

Stosowanie cząsteczek pobudzających erytropoezę w leczeniu niedokrwistości

Przyczyny niedokrwistości u chorych na nowotwory

Niedokrwistość jest częstym powikłaniem u chorych na nowotwory złośliwe. W momencie rozpoznania nowotworu stwierdza się ją u 20–60% chorych, może również wystąpić w przebiegu choroby lub pojawić się w następstwie jej leczenia (chemioterapia, radioterapia i leczenie chirurgiczne). Niedokrwistość związana z leczeniem przeciwnowotworowym występuje najczęściej podczas chemioterapii. W zależności od rodzaju nowotworu

i zastosowanej chemioterapii głęboką niedokrwistość (stężenie hemoglobiny < 8,0 g/dl) obserwuje się u 20–80% chorych. Niedokrwistość towarzysząca nowotworom złośliwym często nie jest właściwie rozpoznawana i odpowiednio leczona.

Do niedokrwistości związanych z samą chorobą nowotworową zalicza się następujące stany: 1) niedokrwistość aplastyczną; 2) niedokrwistość towarzyszącą chorobie nowotworowej (CRA, *cancer-related anaemia*) o charakterze niedokrwistości chorób przewlekłych (ACD, *anaemia of chronic diseases*); 3) niedokrwistość powstałą w wyniku naciekania szpiku kostnego przez komórki nowotworowe; 4) niedokrwistość powstałą w następstwie czynnościowego niedoboru żelaza lub innych elementów niezbędnych dla prawidłowej erytropoezy, niewydolności nerek lub skrócenia czasu przeżycia krwinek czerwonych.

Chemioterapia może powodować: 1) zmniejszenie syntezy erytropoetyny w nerkach (zwłaszcza w wypadku chemioterapii z udziałem pochodnych platyny); 2) zmniejszenie liczby komórek prekursorowych układu czerwono-krwinkowego, a czasami także komórek macierzy-

stych (szczególnie w wypadku kojarzenia chemioterapii i radioterapii); 3) uszkodzenie podścieliska szpiku kostnego. Interwencje chirurgiczne w obszarze żołądka i jelita cienkiego zmniejszają i zaburzają wchłanianie żelaza, kwasu foliowego i witaminy B₁₂.

Leczenie niedokrwistości w przebiegu nowotworów

Wskazania

Leczenie jest wskazane w następujących przypadkach: 1) niedokrwistości towarzyszącej nowotworom litym, nowotworom układu chłonnego (chłoniaki nieziarnicze o niskim stopniu złośliwości, przewlekła białaczka limfocytowa, szpiczak mnogi, ziarnica złośliwa) i w przebiegu niektórych zespołów mielodysplastycznych (niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów oraz niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów); 2) niedokrwistości wywołanej przez chemioterapię o założeniu radykalnym, gdy celem terapii jest wyleczenie pacjenta lub uzyskanie długotrwałej remisji, (szczególnie z udziałem pochodnych platyny działających nefrotoksycznie); 3) niedokrwistości w przebiegu radioterapii o założeniu radykalnym; 4) u chorych po allogenicznym przeszczepieniu szpiku kostnego.

Metody leczenia

Sposób postępowania w wypadku wystąpienia niedokrwistości wyznaczają stopień jej nasilenia, obecność lub nieobecność związanych z niedokrwistością klinicznych objawów oraz bieżące lub planowane leczenie przeciwnowotworowe. W ciężkiej niedokrwistości (np. pokrwotocznej) ze stężeniem hemoglobiny poniżej 6,5 g/dl i koniecznością jej szybkiej normalizacji wskazane jest przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych. W niedokrwistości średniego stopnia (stężenie hemoglobiny w granicach 8–10 g/dl) lub niedokrwistości łagodnej (stężenie hemoglobiny poniżej normy, ale nie niższe niż 11 g/dl) można rozważać stosowanie cząsteczek pobudzających erytropoezę, co może być bardziej korzystne z uwagi na długotrwały efekt stabilizujący stężenie hemoglobiny i liczbę krwinek czerwonych.

Początek leczenia

Rozpoczęcie leczenia niedokrwistości jest uzasadnione w przypadku stężenia hemoglobiny w granicach 9–11 g/dl i obecności klinicznych objawów związanych z niedokrwistością. W indywidualnych przypadkach można rozważać podjęcie leczenia u chorych bez objawów klinicznych ze stężeniem hemoglobiny w granicach 9–11 g/dl, jeżeli prawdopodobne jest dalsze obniżenie stężenia hemoglobiny w następstwie prowadzonego leczenia przeciwno-

wotworowego. Leczenie niedokrwistości należy prowadzić aż do osiągnięcia docelowego stężenia hemoglobiny 12 g/dl. Stosowanie profilaktycznego leczenia u chorych z prawidłowym stężeniem hemoglobiny przed chemioterapią lub radioterapią nie jest uzasadnione.

Ocena odpowiedzi na leczenie

Na większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie mają wpływ następujące czynniki: 1) wiek poniżej 60 roku życia, choć podeszły wiek chorych nie wyklucza możliwości uzyskania korzyści w wyniku leczenia; 2) wyjściowe stężenie hemoglobiny równe lub wyższe niż 9 g/dl; 3) obecność odpowiedniej liczby prekursorów układu czerwokrwinkowego w szpiku kostnym; 4) dostępność żelaza dla erytropoezy (w przypadku niedoboru czynnościowego lub rzeczywistego konieczne jest uzupełnienie, ponieważ w wyniku przyspieszenia dojrzewania układu czerwokrwinkowego wzrośnie zużycie żelaza); 5) stopień aktywacji układu odpornościowego (współistnienie zakażenia, stanu zapalnego) oraz 6) prawidłowość dawki cząsteczki pobudzającej erytropoezę. Wzrost stężenia hemoglobiny o 1–2 g/dl w ciągu miesiąca oznacza dobrą odpowiedź na leczenie. Osiągnięcie stężenia hemoglobiny 12 g/dl następuje po około 2–4 miesiącach leczenia.

Preparaty pobudzające erytropoezę

W leczeniu niedokrwistości w przebiegu złośliwych nowotworów możliwe jest wykorzystanie następujących preparatów pobudzających erytropoezę:

- epoetyna α — dawkowanie: 150 j.m./kg mc. podskórnie 3 razy w tygodniu;
- epoetyna β — dawkowanie: 150 j.m./kg mc. podskórnie 3 razy w tygodniu lub 450 j.m./kg mc. podskórnie raz w tygodniu;
- darbepoetyna α (nowa cząsteczka stymulująca erytropoezę o wydłużonym działaniu) — dawkowanie: 6,75 μ g/kg mc. podskórnie 1 raz na 3 tygodnie (zazwyczaj 500 μ g raz na 3 tygodnie).

Konieczne jest takie dobranie dawki preparatu, aby stężenie hemoglobiny nie było zbyt wysokie i nie zwiększało ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych (w wypadku osiągnięcia stężenia hemoglobiny > 14 g/dl należy zaprzestać podawania preparatu do momentu obniżenia stężenia do wartości < 13 g/dl, a następnie można wznowić leczenie, stosując połowę ostatnio przyjmowanej dawki). Brak możliwości uzyskania pożądanego stężenia hemoglobiny po zastosowaniu przez 4 tygodnie wybranego preparatu może się wiązać z następującymi przyczynami: 1) osłabioną odpowiedzią ustroju (wskazane podwojenie dawki; zaprzestanie leczenia wobec braku efektu po 4 tygodniach); 2) czynnościowym niedoborem żelaza (konieczne jest zastosowanie preparatu żelaza, najlepiej

drogą pozajelitową); 3) współistnieniem zakażenia (należy zastosować odpowiednie leczenie celowane).

Monitorowanie leczenia preparatami pobudzającymi erytropoezę

Przed podjęciem leczenia i podczas jego trwania należy ocenić: 1) morfologię krwi; 2) liczbę retikulocytów; 3) wskaźniki gospodarki żelazem (stopień wysycenia transferyny, odsetek hipochromicznych erytrocytów, stężenie ferrytyny w surowicy).

Utajony niedobór żelaza występuje, gdy erytrocyty niedobarwliwe stanowią poniżej 10% wszystkich erytrocytów, wysycenie transferyny żelazem wynosi poniżej 15%, a stężenie ferrytyny w surowicy jest niższe niż 100 µg/l. Stężenie hemoglobiny, wartość hematokrytu i liczbę erytrocytów należy kontrolować w odstępach 1–2 tygodni do czasu ustalenia odpowiedniej dawki, po uzyskaniu odpowiedniego stężenia hemoglobiny w odstępach 4–6 tygodni, a po ustabilizowaniu stężenia hemoglobiny — co 3 miesiące. Przy dobrej odpowiedzi na leczenie spodziewane zwiększenie liczby retikulocytów następuje po 2–4 tygodniach — pierwszą kontrolę należy przeprowadzić po 2 tygodniach, a następne w odstępach 3 miesięcy. Stan gospodarki żelazem należy ocenić na początku leczenia i w dalszej obserwacji co 3 miesiące (docelowe wysycenie transferyny wynosi 20–30%, a stężenie ferrytyny 100–300 µg/l).

Bezpieczeństwo stosowania preparatów pobudzających erytropoezę

Do działań niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatów pobudzających erytropoezę należą: wzrost ciśnienia tętniczego, objawy pseudogrypowe, skórne reakcje alergiczne, ból w miejscu wstrzyknięcia oraz występujące sporadycznie powikłania zakrzepowe.

Dotychczas u chorych na nowotwory nie stwierdzono w surowicy obecności przeciwciał przeciw erytropoetynie i związanej z ich występowaniem niedokrwistości czy to czerwono krwinkowej (PRCA, *pure red cell aplasia*).

Piśmiennictwo

1. Bokemeyer C., Aapro M.S., Courdi A. i wsp. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *Eur. J. Cancer*. 2004; 40: 2201–2216.
2. Demetri G.D. Anaemia and its functional consequences in cancer patients: current challenges in management and prospects for improving therapy. *Br. J. Cancer* 2001; 84 (supl. 1): 17–23.
3. Groopman J.E., Itri L.M. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999; 91: 1616–1634.
4. Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Lee P. i wsp. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur. J. Cancer* 2004; 40: 2293–2306.
5. Rizzo J.D., Lichtin A.E., Woolf S.H. i wsp. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and American Society of Hematology. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 4083–4107.
6. Tchekmedyian N.S. Anemia in cancer patients: significance, epidemiology, and current therapy. *Oncology* 2002; 16: 17–24.

Profilaktyczne stosowanie hematopoetycznych czynników wzrostu u chorych poddawanych chemioterapii

Częstość występowania i następstwa neutropenii u chorych na nowotwory

Neutropenia należy do najczęstszych powikłań chemioterapii przeciwnowotworowej i jest najważniejszym czynnikiem, który ogranicza możliwość jej stosowania. Występuje u 25–40% chorych po raz pierwszy poddawanych chemioterapii w zależności od charakterystyki leczonej grupy i indywidualnych czynników ryzyka. W wypadku chorych wcześniej leczonych mielotoksycznymi schematami chemioterapii ryzyko wystąpienia neutropenii szacuje się na niemal 100%. Zakażenia w przebiegu neutropenii mogą stanowić bezpośrednie zagrożenie dla życia. Śmiertelność z powodu zakażeń w przebiegu neutropenii mieści się w granicach 5–30%.

Stosując chemioterapię z zachowaniem właściwej intensywności (wysokość dawek leków i rytm ich podawania), można uzyskać lepsze wyniki. Neutropenia, prowadząc do odraczania kolejnych podań leków lub redukcji ich dawek, może bezpośrednio powodować zmniejszenie efektu przeciwnowotworowego chemioterapii. Stan głębokiej lub przedłużonej neutropenii może pogarszać jakość życia chorych. Zakażenia w okresie neutropenii wymagają stosowania intensywnego leczenia przeciwbakteryjnego i przeciwgrzybiczego (czasami, również przeciwwirusowego) oraz wielokrotnie są przyczyną hospitalizacji, co znacznie zwiększa koszty leczenia.

Czynniki ryzyka wystąpienia neutropenii lub gorączki neutropenicznej u chorych poddawanych chemioterapii przeciwnowotworowej

Indywidualna ocena ryzyka wystąpienia neutropenii i gorączki neutropenicznej jest podstawowym elementem postępowania. Czynniki zwiększonego ryzyka wystąpienia neutropenii i jej powikłań dzielą się na związane z: 1) nowotworem — zaawansowanie, zajęcie szpiku kostnego, podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (szczególnie istotne w nowotworach limfatycznych oraz w raku płuca i białaczkach); 2) chorym — wiek powyżej 65 roku życia (zwłaszcza u kobiet), upośledzony stan sprawności i odżywienia, niewygojone rany lub obecne czynne ogniska zakażenia,

współistniejące choroby (przewlekła obturacyjna choroba płuc, choroby układu sercowo-naczyniowego odporne na leczenie, zaburzenia czynności wątroby (podwyższenie stężenia bilirubiny i aktywności transaminaz), cukrzyca, głęboka niedokrwistość; 3) leczeniem przeciwnowotworowym — wcześniejszy epizod neutropenii w przebiegu chemioterapii, planowana względna intensywność dawki powyżej 80%, liczba leukocytów poniżej $1,0 \times 10^9/l$ lub limfocytopenia przed rozpoczęciem leczenia, wcześniej stosowana intensywna chemioterapia, wcześniejsza lub planowana jednocześnie radioterapia z objęciem okolic istotnych w hemopoezie, schemat planowanej chemioterapii (ryzyko wystąpienia neutropenii i gorączki neutropenicznej > 20%). Do uzgodnień dołączono tabelę obrazującą ryzyko neutropenii dla najczęściej stosowanych schematów chemioterapeutycznych (zał. 1).

Strategia postępowania w celu ograniczenia ryzyka wystąpienia neutropenii

Po oszacowaniu indywidualnego ryzyka wystąpienia neutropenii i gorączki neutropenicznej trzeba określić cel leczenia przeciwnowotworowego. U chorych leczonych jedynie paliatywnie należy maksymalnie ograniczyć ryzyko bez wykorzystania nadzwyczajnych i kosztownych środków zapobiegawczych. W wypadku leczenia o założeniu radykalnym uzasadnione jest wykorzystanie postępowania profilaktycznego (stosowanie granulocytarnych czynników wzrostu).

Profilaktyczne stosowanie granulocytarnych czynników wzrostu obejmuje profilaktykę pierwotną (zastosowanie czynnika wzrostu bezpośrednio po pierwszym podaniu chemioterapii przed wystąpieniem neutropenii powikłanej gorączką neutropeniczną) oraz profilaktykę wtórną (zastosowanie czynnika wzrostu u chorych z neutropenią powikłaną gorączką neutropeniczną po pierwszym cyklu chemioterapii, której ponowne wystąpienie może wpływać na zmniejszenie intensywności

dawki, pogorszenie wyników leczenia lub jakości życia chorego).

Profilaktyka pierwotna nie jest postępowaniem rutynowym, stosuje się ją wyłącznie u chorych wybranych na podstawie przedstawionej analizy ryzyka z uwagi na wysoki koszt, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i brak jednoznacznego wykluczenia wpływu granulocytarnych czynników wzrostu na promocję rozwoju komórek nowotworowych.

Profilaktyczne stosowanie granulocytarnych czynników wzrostu pozwala znacznie zmniejszyć częstość neutropenii o nasileniu stopnia 3 i 4 oraz zmniejszyć ryzyko hospitalizacji z powodu neutropenii o 60% i skrócić jej czas o 50%. W związku ze stale rosnącymi kosztami hospitalizacji oraz antybiotyków, leków przeciwgrzybiczych i przeciwwirusowych nowych generacji w zaleceniach amerykańskich (NCCN, *National Comprehensive Cancer Network*) obniżono do 20% próg ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej, przy którym uzasadnione jest profilaktyczne stosowanie granulocytarnych czynników wzrostu.

Szczegółnej uwagi wymaga terapia pacjentów w podeszłym wieku, którzy często są leczeni suboptymalnie, mniejszymi dawkami leków cytotoksycznych, w obawie, że mogą wystąpić powikłania. Ocenia się, że pacjenci w podeszłym wieku mogą odnieść takie same korzyści, stosując pełne standardowe dawki leków cytotoksycznych, jak osoby młodsze, więc skuteczne zapobieganie neutropenii w tej grupie chorych może pozwolić na utrzymanie zaplanowanej intensywności dawki.

Wytyczne NCCN dzielą chorych na 3 grupy ryzyka (wysokie, pośrednie i niskie) w zależności od stopnia zagrożenia neutropenią z towarzyszącą gorączką neutropeniczną (> 20%, 10–20%, < 10%). Wytyczne uwzględniają cel leczenia przeciwnowotworowego (postępowanie radykalne, wydłużenie czasu przeżycia przy zachowaniu jakości życia, poprawa jakości życia bez wpływu na czas życia chorych) i w połączeniu ze stopniem zagrożenia gorączką neutropeniczną tworzą schemat decyzyjny (tab. 1).

Tabela 1. Schemat decyzyjny zastosowania granulocytarnych czynników wzrostu w profilaktyce pierwotnej według NCCN

Ryzyko neutropenii i gorączki neutropenicznej	Leczenie radykalne/adiuwantowe	Poprawa przeżycia Poprawa jakości życia	Leczenie paliatywne Poprawa jakości życia
Wysokie > 20%	CSF	CSF	CSF*
Pośrednie 10–20%	Rozważyć CSF	Rozważyć CSF*	Rozważyć CSF*
Niskie < 10%	Nie**	Nie	Nie

Skróty: CSF (*colony stimulating factor*) — czynnik wzrostu; ? — kontrowersje; * — alternatywnie inny schemat lub inne dawki; ** — rozważyć CSF, jeżeli skutki ewentualnej leukopenii byłyby groźne dla życia chorego

Leki zalecane w profilaktyce neutropenii i gorączki neutropenicznej

W wypadku podjęcia decyzji o profilaktycznym zastosowaniu granulocytarnych czynników wzrostu możliwe jest zastosowanie jednego z wymienionych leków:

- filgrastim — dawka dobową 48 mln j. (masa ciała > 60 kg) lub 30 mln j. (masa ciała < 60 kg), podanie podskórnie, początek leczenia po upływie 1–3 dni od zakończenia podawania chemioterapii, kontynuacja do chwili przekroczenia nadiru (7–10 dni);
- pegfilgrastim — dawka 6 mg, jednorazowa podawana podskórnie po upływie 1–3 dni od zakończenia podawania chemioterapii (lek nie jest zarejestrowany we wszystkich wskazaniach hemato-onkologicznych oraz u dzieci);
- lenograstim — jego znaczenia w zapobieganiu neutropenii oraz zastosowania u chorych z gorączką neutropeniczną nie omawiano w wytycznych NCCN, ponieważ lek ten nie jest zarejestrowany na rynku amerykańskim, skąd pochodziły wytyczne. W Polsce jest on zarejestrowany i dostępny.

Zalecenia dla stosowania granulocytarno-makrofagarnych czynników wzrostu nie są ostatecznie ustalone, ponieważ nadal nie wyjaśniono ich wpływu na przebieg choroby nowotworowej.

Piśmiennictwo

1. Crawford J., Wolff D., Dale D.C. i wsp. Assessment of neutropenic risk in cancer patients receiving systemic chemotherapy: results from a prospective nationwide registry. *Suppl. Care Cancer* 2004; 12: 374 (a29).
2. Dale D.C. Colony-stimulating factors for the management of neutropenia in cancer patients. *Drugs* 2002; 62 (supl. 1): 1–15.
3. Dale D.C., McCarter G.C., Crawford J. i wsp. Chemotherapy-induced neutropenia and associated complications in randomized clinical trials: an evidence-based review. *JNCCN* 2003; 1: 440–454.
4. Komrokji R.S., Lyman G.H. The colony-stimulating factors: use to prevent and treat neutropenia and its complications. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2004; 4: 1897–1910.
5. Lyman G.H., Kurderer N.M. The economics of the colony-stimulating factors in the prevention and treatment of febrile neutropenia. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2004; 50: 129–146.
6. Lyman G.H. Guidelines of the National Comprehensive Cancer Network on the use of myeloid growth factors with cancer chemotherapy: a review of evidence. *JNCCN* 2005; 3: 557–571.
7. Ozer H., Armitage J.O., Bennet C.L. i wsp. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 3558–3585.

Stosowanie hematopoetycznych czynników wzrostu w leczeniu powikłań neutropenii u chorych poddawanych chemioterapii

Zasady postępowania w gorączce neutropenicznej w przebiegu chemioterapii

Wystąpienie neutropenii nie jest *per se* wskazaniem do wdrożenia leczenia z zastosowaniem hematopoetycznych czynników wzrostu. W każdym przypadku należy rozważyć ryzyko wystąpienia powikłań neutropenii (zakażenia, gorączka neutropeniczna) oraz konieczności hospitalizacji i stosowania leczenia za pomocą antybiotyków. Ryzyko wystąpienia powikłań neutropenii powinno się oceniać indywidualnie, w kontekście celów i założeń chemioterapii. Zależnie od celów leczenia (radikalnego lub paliatywnego) postępowaniem alternatywnym wobec stosowania hematopoetycznych czynników wzrostu może być wydłużenie odstępów między kolejnymi cyklami chemioterapii, zmniejszenie dawek stosowanych leków lub zmiana stosowanego programu chemioterapii na schemat leczenia charakteryzujący się mniejszą mielotoksycznością. W wypadku leczenia prowadzonego z założeniem radykalnym (szczególnie u chorych na nowotwory złośliwe o udokumentowanej chemiowrażliwości, w tym także w wypadku chemioterapii uzupełniającej) w celu utrzymania intensywności dawki chemioterapii należy w pierwszej kolejności rozważyć zastosowanie hematopoetycznych czynników wzrostu. Wystąpienie neutropenii i/lub jej powikłań w kolejnym cyklu chemioterapii, mimo wcześniejszego zastosowania hematopoetycznych czynników wzrostu, przemawia za odroczeniem kolejnego cyklu chemioterapii oraz modyfikacją jej schematu. Dodatkowo, przy podejmowaniu decyzji należy uwzględnić wpływ podejmowanej interwencji na jakość życia chorego, co ma istotne znaczenie w prowadzeniu leczenia o założeniu paliatywnym.

Stosowanie hematopoetycznych czynników wzrostu prowadzi do zmniejszenia nasilenia i skrócenia długości trwania neutropenii, co w efekcie zmniejsza ryzyko powikłań infekcyjnych. Korzyści ze stosowania hematopoetycznych czynników wzrostu w leczeniu wspomagającym gorączki neutropenicznej nie są jednoznaczne. Wyniki prospektywnych badań klinicznych z randomizacją wykazały, że stosowanie hematopoetycznych czynników wzrostu u chorych na nowotwory złośliwe z gorączką neutropeniczną prowadzi do uzyskania umiarkowanych korzyści (skrócenie czasu trwania neu-

tropenii z liczbą granulocytów poniżej 500/ μ l i skrócenie czasu trwania hospitalizacji chorych). W metaanalizie randomizowanych badań klinicznych oceniających stosowanie hematopoetycznych czynników wzrostu w leczeniu wspomagającym gorączki neutropenicznej u chorych na nowotwory złośliwe wykazano, że ich dołączenie do antybiotykoterapii skraca czas hospitalizacji chorych oraz czas do odnowy neutrocytów, a także prawdopodobnie zmniejsza śmiertelność chorych z powodu powikłań infekcyjnych. Nie udokumentowano wpływu stosowania hematopoetycznych czynników wzrostu na istotne wydłużenie czasu całkowitego przeżycia chorych.

W każdym przypadku gorączki neutropenicznej w pierwszej kolejności konieczne jest wykonanie badań mikrobiologicznych w celu udokumentowania czynnika etiologicznego (posiewy moczu, krwi i inne) i określenia źródła zakażenia (badania obrazowe) oraz wdrożenie empirycznej antybiotykoterapii. Stosowanie hematopoetycznych czynników wzrostu jest konieczne u chorych z gorączką neutropeniczną, u których stwierdza się niekorzystne czynniki prognostyczne (np. — głęboka neutropenia z liczbą granulocytów < 100/ μ l) lub powikłania neutropenii.

Zasady postępowania w gorączce neutropenicznej w przebiegu chemioradioterapii i radioterapii

Stosowanie chemioterapii w skojarzeniu z radioterapią prowadzi do poprawy wyników leczenia niektórych litych nowotworów złośliwych, jednak może być również związane z większą częstością występowania neutropenii i gorączki neutropenicznej. Stosowanie hematopoetycznych czynników wzrostu przyspiesza odnowę szpiku kostnego upośledzoną w wyniku działania promieniowania jonizującego, jednak równocześnie obserwowano występowanie głębokiej małopłytkowości. W badaniu klinicznym przeprowadzonym przez *Southwest Oncology Group* u chorych na drobnokomórkowego raka płuca poddawanych jednoczasowej chemio- i radioterapii, małopłytkowość w 3 i 4 stopniu toksyczności występowała znacznie częściej u chorych otrzymujących

granulocytarno-makrofagarny czynnik wzrostu w ramach leczenia wspomagającego, w porównaniu z chorymi leczonymi bez udziału tego czynnika (odpowiednio 91% vs. 18%). Hematopoetyczne czynniki wzrostu w związku z tym nie powinny być rutynowo stosowane u chorych na nowotwory złośliwe poddawanych jednoczasowej chemioterapii w skojarzeniu z radioterapią (zwłaszcza z objęciem śródpiersia). Natomiast u chorych poddawanych radioterapii z objęciem dużych pól napromieniania, jednak niepoddawanych chemioterapii, stosowanie hematopoetycznych czynników wzrostu może być rozważone w przypadku występowania przedłużonej neutropenii, która uniemożliwia kontynuację radioterapii.

Dawkowanie hematopoetycznych czynników wzrostu

Filgrastim standardowo podaje się w dawce 5 μ g/kg/d., natomiast sargramostim jest stosowany w dawce 250 μ g/m²/d. we wszystkich przypadkach z wyjątkiem mobilizacji komórek macierzystych w krwi obwodowej. Hematopoetycznych czynników wzrostu nie powinno się stosować jednocześnie z chemioterapią (tj. w dniach podawania chemioterapii), a ich stosowanie powinno być zakończone przynajmniej 24 godziny przed wdrożeniem leczenia cytotoksycznego.

Piśmiennictwo

1. Berghmans T., Paesmans M., Lafitte J.J. i wsp. Therapeutic use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in febrile neutropenic cancer patients. A systematic review of the literature with meta-analysis. *Supp. Care Cancer* 2002; 10: 181–188.
2. Clark O.A., Lyman G.H., Castro A.A., Clark L.G., Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 4198–4214.
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myeloid Growth Factors, t. 1, 2005.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Fever and Neutropenia, t. 1, 2005.
5. Ozer H., Armitage J.O., Bennet C.L. i wsp. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 3558–3585.

Załącznik 1. Ryzyko neutropenii i gorączki neutropenicznej dla najczęściej stosowanych schematów chemioterapii

Gorączka neutropeniczna (%)	Neutropenia 3.–4. stopnia (%)	Schemat (mg/m ² , chyba że zaznaczono inaczej)	Chemioterapia
Rak piersi			
0–3	–	600/(40/600) ^{d1+8} Q3W	CMF 1, 2
5	65	500/50/500 Q3W	FAC 50 4
0–2	25–84	500/90–100/500 Q3W	FEC 90/100 5, 6
9–14	86–98	(500/60) ^{d1+8/75^{d1–14}} Q4W	FEC 120 3, 7
10–20	–	60/600 Q3W	AC 8
15	88	40/20 ^{d1+8} Q3W	AVnb 9
16–17	77	100 Q3W	Doc 8, 10, 11
13	68	2,500 ^{d1–14/75} Q3W	Xdoc 8, 11
25	88	(60/600→100) Q3W	AC→T 8, 12
33–48	61–97	50/75 Q3W	ADoc 13, 14
21–32	89–91	60/125–200 Q3W	AT 8, 15, 16
24	–	75/50/500 Q3W	TAC 8, 17
Chłoniaki			
4	19	(25/10/6/375) ^{d1+15} Q4W	ABVD HD 18
11	–	25/500/1,2 ^{d1+8/50} mg ^{d1+8} Q3W	ACOD NHL 8, 19
17–50	89	750/50/1,4/50–100 mg ^{d1–5} Q3W	CHOP-21 NHL 20, 21
19	–	375/(750/50/1,4) ^{d3/100} mg ^{d3–7} Q3W	R-CHOP-21 NHL 8, 20
11	40	25 ^{d1–3/10} Q4W ^a	FM NHL 8, 22
14	–	Standard	Stanford V HD 8, 23
78	> 75	75(12)/1,200/2 ^{d1+5/10} mg ^{d1+5} Q2W	A(N)CVB NHL 8, 24
48	53	100/2 × 2,000 ^{d2/40} mg ^{d1–4} Q3W–Q4W	DHAP NHL 8, 25
30–50	53–100	40–60 ^{d1–4/500} mg ^{d1–5/2,000^{d5/25^{d1–4}}} Q3W–Q4W	ESHAP NHL 8, 26–28
44	72	1,4/35/0–50 mg ^{d1–7/100^{d1–5/350/10}} QW	VAPEC-B NHL 8, 29
Niedrobnokomórkowy rak płuca			
5	75	75/75 Q3W	Doc/Cis 30
1–7	38–64	1,250 ^{d1+8/75–100} Q3W	Gem/Cis 31, 32
1–10	76–81	25 ^{QW/100} Q4W	Vin/Cis 33, 34
0–9	14–15	175–200/AUC6 Q3W	Pac/Cb 35, 36
16	75	135/75 ^{d2} Q3W	Pac/Cis 8, 37
26	> 73	75/AUC6 Q3W	Doc/Cb 8, 38
54	86	(200/35) ^{d1–3} Q4W	Etop/Cis 39
Drobnokomórkowy rak płuca			
7	–	750/40/1,3 Q3W	CAV 41
9	47	200/AUC6 Q3W	Pac/Cb 42
10–20	–	100 ^{d1–3/300} Q3W	Etop/Cb 8
19	76	0,75 ^{d1–5/60} Q3W	Top/Cis 8, 43
57	–	50/1,000/120 ^{d1–3} Q3W	ACE 8, 44
28	88	1,5 ^{d1–5} Q3W	Top 8, 45

Załącznik 1 — cd.

Gorączka neutropeniczna (%)	Neutropenia 3.–4. stopnia (%)	Schemat (mg/m ² , chyba że zaznaczono inaczej)	Chemioterapia
Rak dolnego odcinka przewodu pokarmowego			
1–15	20–67	(425/20) ^{d1–5} Q4W–Q5W	5-FU/LV miesięcznie 46, 47
0–1	13–14	(400–600/200) ^{d1+2} Q2W	5-FU/LV lub FA co 2 tygodnie 46, 48
2–7	29–54	Różne	IFL 46, 48
3–14	17–52	Odmiany standardu Q2W	FOLFIRI 49, 50
0–8	9–58	Odmiany standardu	FOLFOX 51, 52
2–7	25–34	300–350 Q3W or 125 ^{d1+7+14+21}	Irynotekan 53, 54
Rak jajnika			
9	69	1,000 ^{d1+8} /AUC5 Q3W	Gem/Cb 55
3–8	37–72	175–185/AUC5–6 Q3W	Pac/Cb 56, 57
10–18	82–97	1,5 ^{d1–5} Q3W	Top 8, 58–60
33	78	75–100 Q3W	Doc 8, 61
> 20	–	135 Q3W	Pac 8

QW — co tydzień; Q2W — co 2 tygodnie; Q3W — co 3 tygodnie; Q4W — co 4 tygodnie; Q5W — co 5 tygodni

Załącznik 2. Polskie wskazania rejestracyjne dla stosowania leukocytarnych czynników wzrostu

Filgrastim	jest wskazany u pacjentów poddawanych chemioterapii onkologicznej z powodu chorób nowotworowych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołu mielodysplastycznego), w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii przebiegającej z gorączką, oraz u chorych poddawanych leczeniu mieloablacyjnemu, a następnie zabiegowi przeszczepiania szpiku kostnego, w celu skrócenia czasu trwania i zmniejszenia klinicznych następstw neutropenii. Ponadto zaleca się go, aby zmobilizować autologiczne komórki progenitorowe do krwi obwodowej, w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią mielosupresyjną. Przetoczenie takich komórek po leczeniu mielosupresyjnym lub mieloablacyjnym powoduje przyspieszenie regeneracji hematopoezy.
Pegfilgrastim	jest stosowany w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów leczonych za pomocą chemioterapii cytotoksycznej z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych).
Lenograstim	jest stosowany w celu zmniejszenia nasilenia oraz skrócenia czasu trwania neutropenii u chorych na nowotwory nie pochodzące ze szpiku, poddawanych terapii mieloablacyjnej, u których wykonano następnie przeszczepienie szpiku kostnego, a także w celu zapobiegania wystąpieniu i zmniejszenia nasilenia neutropenii po leczeniu cytostatykami (także u chorych na ostrą białaczkę szpikową <i>de novo</i>). Stosuje się go również w mobilizacji komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej.